

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

TOUATI, Catherine  
Cabinet Plasseraud  
84, rue d'Amsterdam  
F-75440 Paris Cedex  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 août 2001 (17.08.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT000005 CT/EBR/SDV	
Demande internationale no PCT/FR00/00495	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 février 2000 (29.02.00)

## 1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant      ☐ l'inventeur      ☐ le mandataire      ☐ le représentant commun

Nom et adresse

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM SA  
21, rue Saint Matthieu  
F-78550 Houdan  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

## 2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne      ☒ le nom      ☐ l'adresse      ☐ la nationalité      ☐ le domicile

Nom et adresse

ETHYPHARM  
21, rue Saint Matthieu  
F-78550 Houdan  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

## 3. Observations complémentaires, le cas échéant:

## 4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur      ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale      ☒ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international      ☐ autre destinataire:
Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Philippe Bécamel

no de téléphone (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

TOUATI, Catherine  
Cabinet Plasseraud  
84, rue d'Amsterdam  
F-75440 Paris Cedex  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juillet 2001 (24.07.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT000005 CT/EBR/SDV	
Demande internationale no PCT/FR00/00495	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 février 2000 (29.02.00)

## 1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant    ☐ l'inventeur    ☐ le mandataire    ☐ le représentant commun

Nom et adresse

LABORATOIRES PROGRAPHARM  
Zone Industrielle de Saint Arnoult  
F-28170 Châteauneuf en Thymerais  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

## 2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☒ la personne    ☒ le nom    ☒ l'adresse    ☐ la nationalité    ☐ le domicile

Nom et adresse

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM SA  
21, rue Saint Matthieu  
F-78550 Houdan  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

## 3. Observations complémentaires, le cas échéant:

## 4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur    ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale    ☒ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international    ☒ autre destinataire: déposant précédent
Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Philippe Bécamel

no de téléphone (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

BEST AVAILABLE COPY

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BCT000005 CT/EBR/SDV</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 00495</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>29/02/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>01/03/1999</b>
Déposant  <b>LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

FR 00/00495

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 22 janvier 1999 (1999-01-22) cité dans la demande le document en entier ----	1-12
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 8, ligne 14 - ligne 34 page 12; exemple 13 ----	1-12
A	DE 43 18 577 A (MERCK PATENT GMBH) 8 décembre 1994 (1994-12-08) le document en entier ----	1-12
A	EP 0 676 280 A (WILHELM FETTE GMBH) 11 octobre 1995 (1995-10-11) page 2, colonne 1, ligne 1 - page 3, colonne 3, ligne 42 -----	1-12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 00/00495

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2766089	A	22-01-1999	AU 708197 B	29-07-1999
			AU 4930197 A	04-02-1999
			AU 8865998 A	16-02-1999
			EP 0896818 A	17-02-1999
			WO 9904763 A	04-02-1999
			JP 11035450 A	09-02-1999
<hr/>				
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B	10-12-1998
			AU 1467195 A	15-08-1995
			FI 963022 A	31-07-1996
			NO 963180 A	30-09-1996
			NZ 278678 A	25-03-1998
			CA 2179382 A	03-08-1995
			CN 1139878 A	08-01-1997
			HU 74908 A	28-03-1997
			WO 9520380 A	03-08-1995
			PL 315552 A	12-11-1996
			US 5576014 A	19-11-1996
			ZA 9500702 A	12-12-1995
<hr/>				
DE 4318577	A	08-12-1994	FR 2705895 A	09-12-1994
<hr/>				
EP 676280	A	11-10-1995	DE 4412117 A	12-10-1995
			AU 689572 B	02-04-1998
			AU 2184395 A	21-12-1995
			DE 59504299 D	07-01-1999
			US 5643630 A	01-07-1997
<hr/>				

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9/914544

Applicant's or agent's file reference BCT000005 CT/EBR/SDV	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/00495	International filing date (day/month/year) 29 February 2000 (29.02.00)	Priority date (day/month/year) 01 March 1999 (01.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20		
Applicant ETHYPHARM		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 July 2000 (24.07.00)	Date of completion of this report 05 February 2001 (05.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00495

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-14, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-12, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

PCT Article 33(2): None of the prior art documents discloses the subject matter having the combination of features indicated in the independent claims, in particular a fast-disintegrating tablet with an active ingredient in the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of excipients, including at least one dissolving agent, a soluble agent and a lubricating agent, characterized in that the lubricating agent is in powdered form and is for the most part distributed on the surface of the tablet.

PCT Article 33(3): FR-A-2 766 089 (D1, closest prior art) also discloses a fast-disintegrating tablet such as those that disintegrate in the mouth in less than 40 seconds and include an active ingredient in the form of microcrystals coated with a coating agent, and an excipient including crospovidone (a dissolving agent), mannitol (a soluble agent) and a lubricating agent (magnesium stearate).  
Difference: Any lubricating agent is mixed with the active ingredient and the excipient. The technical problem was that of providing a tablet that can be easily extracted from the blister pack with substantially reduced risk of breakage. The solution to said technical problem cannot be derived in an obvious manner from D1 (already

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

cited in the description) or the other documents cited in the international search report. Nothing in the prior art would suggest to a person skilled in the art the special dispensing of lubricating agent as cited above.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT000005	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00495	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/02/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 01/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/20		
Déposant LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 24/07/2000	Date d'achèvement du présent rapport 05.02.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Uhl, M N° de téléphone +49 89 2399 8654 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/00495

## I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

### Description, pages:

1-14                      version initiale

### Revendications, N°:

1-12                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,            feuilles :

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00495

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Concernant I point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Art.33(2) PCT: Aucun document de l'état de la technique ne divulgue l'objet avec la combinaison de caractéristiques indiquée dans les revendications indépendantes, en particulière un comprimé à délitement rapide à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou micro granules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé.

Art.33(3) PCT: FR-A-2766089 (D1; état de la technique le plus proche) divulgue aussi un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui se désintègrent dans la bouche en moins de 40 sec et qui comprennent, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés par un agent d'enrobage et d'autre part, un excipient comprenant crospovidone (un agent de désagrégation), mannitol (un agent soluble) et un agent lubrifiant (stéarate de magnésium). Différence: tout l'agent lubrifiant est mélangé avec l'agent active et l'excipient. Le problème technique était de fournir un comprimé pour permettre son extraction aisée hors du blister avec une risque substantiellement réduit de cassure. La solution dédit problème technique ne découle pas de façon évidente de D1 (déjà cité dans la description) ou les autres documents cités dans le rapport de recherche international. L'homme du métier n'aurait pas une indication dans l'état de la technique pour la distribution spéciale d'agent lubrifiant comme cité au dessus.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b>  <b>A61K 9/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/51568</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 8 septembre 2000 (08.09.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR00/00495  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 29 février 2000 (29.02.00)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 99/02516                      1er mars 1999 (01.03.99)                      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORA- TOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle de Saint Amoult, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> DI COSTANZO, Laurent [FR/FR]; 15, rue Révérend Aubry, F-94120 Fontenay-sous-Bois (FR). GENDROT, Edouard, André [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). DI COSTANZO, Mathieu, Ernest, Jean-Baptiste [FR/FR]; Chemin des Croix, F-06650 Opio (FR). CHAUVEAU, Charles, André [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR).  <b>(74) Mandataires:</b> TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> ORALLY DISPERSIBLE TABLET WITH LOW FRIABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME  <b>(54) Titre:</b> COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns a fast-disintegrating tablet such as those designed to dissolve in the mouth in contact with saliva in less than 30 seconds forming an easy-to-swallow suspension and based on an active substance in the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of carriers comprising at least a disintegrating agent, a soluble agent and a lubricating agent. The invention is characterised in that the lubricating agent is in powder form and is distributed at least for the greater part at the tablet surface and its friability measured as specified in the French codex (10 <sup>th</sup> edition, V.5.1- Friability of tablets, January 1993) is less than 1 %, preferably less than 0.5 %, whereby said tablet can be packaged with standard means and has the required and adequate hardness to enable it to be extracted from its bubble card wherein it is packed by perforating the seal thereof by pushing the tablet with substantially reduced risk of being broken when it is being extracted. The invention also concerns the method for making said tablet.  <b>(57) Abrégé</b>  L'invention concerne un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1 %, de préférence inférieure à 0,5 %, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction. Elle concerne également le procédé de préparation de ce comprimé.		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT  
UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

L'invention a pour objet un comprimé orodispersi-  
5 ble, c'est à dire un comprimé à délitement rapide du genre  
de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche  
au contact de la salive préférentiellement en moins de 40  
secondes et même en moins de 30 secondes. Elle vise égale-  
ment le procédé de préparation de ce comprimé.

10 Les comprimés à délitement rapide déjà connus, par  
exemple ceux décrits par la Société Demanderesse dans FR  
97 09233, FR 98 14034 , FR 92 08642 et FR 91 09245 présen-  
tent souvent une friabilité élevée ce qui impose des pré-  
cautions particulières lors des opérations de transfert et  
15 de conditionnement et limite le choix du type de condi-  
tionnement utilisé.

L'invention a pour but, surtout, de fournir des  
comprimés du genre en question présentant une palatabilité  
agréable et une friabilité (mesurée comme indiqué dans la  
20 pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des  
comprimés", janvier 1993), c'est-à-dire une dureté et une  
résistance à l'abrasion, permettant leur conditionnement  
et leur transport par des moyens classiques ainsi qu'une  
utilisation facile pour le patient.

25 La Société Demanderesse a trouvé que de façon sur-  
prenante et inattendue, il était possible de faire compor-  
ter l'ensemble de ces propriétés, dont certaines peuvent  
paraître incompatibles avec d'autres, à un comprimé à dé-  
litement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se  
30 désagréger dans la bouche en moins de 30 secondes au  
contact de la salive en formant une suspension aisée à

avalier, lesdits comprimés étant à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, 5 dès lors qu'avant compression au moins la majeure partie de l'agent lubrifiant n'est plus incorporée dans le mélange d'excipients mais placée au contact de la surface extérieure de la masse constitutive du futur comprimé.

Un tel comprimé peut être conditionné au moyen de 10 procédés standard, c'est-à-dire en utilisant des dispositifs industriels classiques. Le comprimé est suffisamment dur pour permettre une extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné, cette extraction étant opérée par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule 15 de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure.

Le comprimé conforme à l'invention est donc caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant qui entre dans sa constitution et qui est sous forme pulvérulente se 20 trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé, et par le fait que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

25 L'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

De préférence, l'agent lubrifiant est choisi dans 30 le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le po-



lyoxyéthylèneglycol micronisé (macrogol 6000 micronisé), la leucine, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant, mise en œuvre dans le comprimé conforme à l'invention, est de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé selon l'invention, la totalité de l'agent lubrifiant est répartie à la surface extérieure du comprimé.

Il est souligné que cette quantité est jusqu'à dix fois inférieure à celle qui était nécessaire dans les comprimés à délitement rapide du genre en question connus dans lesquels l'agent lubrifiant est réparti au sein de l'excipient.

La granulométrie de l'agent lubrifiant pulvérulent est telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent.

Selon un mode de réalisation avantageux, cette granulométrie est inférieure à 30 microns et de préférence inférieure à 10 microns.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

L'agent soluble est de préférence un agent soluble diluant à propriétés liantes, tel que notamment un polyol. Cet agent soluble peut de façon avantageuse être choisi conformément à ce qui est décrit dans les demandes de brevet au nom de la Société Demanderesse FR9709233 ou FR9814034.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé conforme à l'invention, le mélange d'excipients com-

porte un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

Comme agent perméabilisant, on peut utiliser un composé choisi dans le groupe comprenant notamment les silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, tels que la silice précipitée, plus connue sous le nom de marque SYLOID®, la silice colloïdale plus connue sous le nom d'AEROSIL® 200, les maltodextrines, les bêta-cyclodextrines et leurs mélanges.

10 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine didrochalcone et leurs mélanges.

15 Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation des comprimés.

Toute substance active pouvant être mis en œuvre dans des comprimés à délitement rapide du genre en question peut avantageusement être utilisée dans les comprimés conformes à l'invention.

20 A titre de substance active, on peut utiliser au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux,

25  
30

les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Pour des comprimés de 17mm de diamètre conformes à l'invention, la dureté est de façon avantageuse supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N. Cette dureté est dans tous les cas au moins égale à la force nécessaire pour rompre l'opercule fermant le blister dans lequel le comprimé est conditionné.

La friabilité des comprimés conformes à l'invention mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

La dimension la plus grande du comprimé conforme à l'invention peut être supérieure à 5 mm, voire à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

Les comprimés classiques de cette taille ont tendance à se rompre lorsque, conditionnés dans des blisters, on les en retire en vue de leur administration, notamment lorsque le blister est en totalité constitué d'une matière métallique telle que l'aluminium.

Grâce à leur faible friabilité, de telles ruptures ne se produisent pas dans le cas des comprimés conformes à

l'invention, qui sont donc tout particulièrement adaptés à être conditionnés dans des blisters constitués en totalité d'aluminium.

En effet, la bonne résistance à la rupture des comprimés selon l'invention permet de réduire substantiellement les risques de cassure du comprimé et permet une extraction aisée du comprimé hors du blister par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé conforme à l'invention.

Par ailleurs, le comprimé conforme à l'invention permet de satisfaire les normes de sécurité vis-à-vis des enfants, étant donné qu'il peut être conservé dans des blisters à double protection, c'est-à-dire déchirables et/ou pelables, le risque de cassure lors de l'extraction hors d'un conditionnement constitué par blister non pelable est substantiellement réduit.

Il est donc possible de conditionner les comprimés conformes à l'invention dans des blisters tout en aluminium d'une épaisseur importante permettant une totale étanchéité à l'humidité et donc d'obtenir un produit commercial présentant d'excellentes propriétés de conservation.

S'agissant de préparer le comprimé conforme à l'invention, conformément à l'invention on procède comme indiqué ci-après.

On connaît déjà des procédés de préparation de comprimés de composition classique comportant nécessairement en mélange avec leurs autres constituants, les quantités habituelles et importantes d'agent lubrifiant, représentant généralement de 0,5 à 2 % du poids du comprimé et permettant non seulement de favoriser la compression mais également de faciliter l'écoulement du mélange pulvé-

5      rulent ; ces procédés mettent en œuvre des dispositifs, tels que celui décrit dans le brevet EP 673 280, propres à pulvériser du lubrifiant sur les matrices de machines à comprimer pour limiter ou empêcher le grippage des machines à comprimer.

Les comprimés obtenus par ces procédés ne présentent pas les propriétés avantageuses dont il a été question plus haut des comprimés conformes à l'invention.

10      Ces derniers peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé conforme à l'invention qui comprend successivement:

- la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble, ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- 25 - la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

30      Le procédé conforme à l'invention présente l'avantage résidant dans le fait que les forces de compression devant être appliquées pour l'obtention du comprimé sont sensiblement plus faibles que celles utilisées dans les

procédés connus, tout en conduisant à une dureté égale, voire supérieure à celle des comprimés classiques.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, les forces de compression sont de 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

Même avec de telles forces de compression, il est possible d'obtenir des comprimés de grande dimension présentant une dureté supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N, et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N.

On rappelle par ailleurs, qu'avec les comprimés de l'art antérieur, il était nécessaire de modifier la quantité de lubrifiant incorporé dans le mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre dans le comprimé. Au contraire et de façon tout à fait avantageuse, le procédé conforme à l'invention ne requiert pas une telle modification de la formulation du mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui sont relatifs à des modes de réalisation avantageux.

#### EXEMPLE 1 :

**Comprimé de paracétamol dosé à 500 mg.**

Le Tableau 1 donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

5

TABLEAU 1

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	548,70	39,17
Mannitol pour compression directe	514,80	36,74
Mannitol poudre cristalline	171,50	12,24
Crospovidone	120,00	8,57
Aspartam	40,00	2,86
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de Magnésium	0,90	0,06
<b>TOTAL</b>	<b>1400,70mg</b>	<b>100,0 %</b>

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

10 On introduit les microcristaux de paracétamol dans une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E 100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère ayant la formule donnée dans le tableau 2 ci-dessous.

15 On tamise tous les excipients sauf le stéarate de magnésium et on homogénéise le mélange comprenant le paracétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la compression avec une comprimeuse équipée de matrices et de poinçons de diamètre 17 mm ; on pulvérise préalablement sur les parois des matrices et sur  
20 les poinçons du stéarate de magnésium en tant que lubri-

fiant (la quantité excédentaire non adhérente de stéarate de magnésium étant aspirée avant la compression).

La force de compression est de l'ordre de 16kN à 25kN ce qui permet d'obtenir des comprimés d'une dureté de 80 Newtons.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 30 secondes.

Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La friabilité mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- friabilité des comprimés", Janvier 1993) à l'aide d'un appareil à ailettes est inférieure à 1%.

La quantité de stéarate de magnésium réparti à la surface d'un comprimé est de 0,9mg soit 0.64 pour mille.

20

Tableau 2

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	500,00	91,12
Eudragit NE 30 D en sec	12,10	2,21
Eudragit E 100	24,30	4,43
Silice colloïdale	12,30	2,24
TOTAL	548,70 mg	100,0 %

EXEMPLE 2 :

Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg.

25



Le tableau 3 donne la formule unitaire de ce comprimé.

5

**TABLEAU 3**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'ibuprofène	256,20	36,60
Mannitol granulé	192,80	27,54
Mannitol poudre	193,40	27,63
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice-précipitée	7,00	1,00
Aspartam	25,00	3,57
Arôme citron	4,00	0,57
Stéarate de magnésium	0,60	0,09
<b>TOTAL</b>	<b>700,00 mg</b>	<b>100,00</b>

On calibre les excipients identifiés dans le tableau 2 sur une grille de 1000 microns d'ouverture de  
10 mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est  
15 donnée dans le tableau 3 ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, la silice précipitée et l'arôme.

On prépare un mélange homogène.

On pulvérise sur les parois des matrices et sur  
20 les poinçons d'une machine rotative du stéarate de magnésium (on aspire la quantité excédentaire de stéarate de magnésium).

On comprime le mélange obtenu introduit dans les matrices de la machine rotative entre les poinçons recouverts de stéarate de magnésium avec une force de compression de l'ordre de 7 kN, afin d'obtenir des comprimés  
5 ayant les caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665 mg et 735 mg ;
- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50N;
- friabilité inférieure à 1% ;
- 10 - temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 30 secondes.

Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.  
15

La quantité de stéarate de magnésium sur le comprimé final est de 0,6mg soit 0,8 pour mille.

20

**TABLEAU 4****Formule du granulé enrobé d'ibuprofène**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Ibuprofène	200,00	78,06
Ethylcellulose	35,00	13,66
Silice précipitée	14,20	5,55
HPMC*	7,00	2,73
<b>TOTAL</b>	<b>256,20 mg</b>	<b>100,00 %</b>

\*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

25

**EXEMPLE 3 :****Comprimé d'aspirine dosé à 500 mg**

Le tableau 5 donne la formule unitaire de ce comprimé.

**TABLEAU 5**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,29
Mannitol granulé,	336,00	24,00
Mannitol pulvérulent	336,00	24,00
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,89
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarate de sodium	0,90	0,06
	<b>1400,00 mg</b>	<b>100,00 %</b>

5

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau 6 ci-après et par compression sur une comprimeuse dont les parois des matrices et les poinçons ont préalablement été recouverts par pulvérisation de stéarylfumarate de sodium.

10

**TABLEAU 6****Formule du granulé enrobé d'aspirine**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Aspirine	500,00	88,85
Ethylcellulose	50,00	8,87
HPMC*	10,00	1,77
Silice colloïdale	4,00	0,71
	<b>564,00 mg</b>	<b>100,00 %</b>

\*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

Les comprimés ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

- 5       - quantité de stéaryl fumarate de sodium: 0,9mg  
          soit 0,64 pour mille
- Résistance à la rupture : 30 à 60 N
- Friabilité : inférieure à 1%
- Temps de désagregation inférieur à 30s.

REVENDICATIONS

1. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence inférieure à 0,5%, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que sa plus grande dimension est supérieure à 5 mm, de préférence supérieure à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyoxyéthylène glycol micronisé.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le lubrifiant est le stéarate de magnésium.

6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la quantité d'agent lubrifiant est de l'ordre de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé).

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant a une granulométrie telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent, de préférence inférieure à 30 microns et plus préférentiellement encore inférieure à 10 microns.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients peut comporter un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il est destiné à être conditionné dans des blisters totalement en aluminium, pouvant en outre comporter une pellicule de matière  
5 plastique à déchirer avant ouverture.

11. Procédé de préparation du comprimé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'il comprend successivement:

- 10 - la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- 15 - le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a  
20 été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé  
25 par le fait que les forces de compression sont de 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00495

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 22 January 1999 (1999-01-22) cited in the application the whole document	1-12
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 December 1996 (1996-12-04) page 8, line 14 - line 34 page 12; example 13	1-12
A	DE 43 18 577 A (MERCK PATENT GMBH) 8 December 1994 (1994-12-08) the whole document	1-12
A	EP 0 676 280 A (WILHELM FETTE GMBH) 11 October 1995 (1995-10-11) page 2, column 1, line 1 - page 3, column 3, line 42	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

06/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00495

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2766089	A	22-01-1999	AU 708197 B	29-07-1999
			AU 4930197 A	04-02-1999
			AU 8865998 A	16-02-1999
			EP 0896818 A	17-02-1999
			WO 9904763 A	04-02-1999
			JP 11035450 A	09-02-1999
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B	10-12-1998
			AU 1467195 A	15-08-1995
			FI 963022 A	31-07-1996
			NO 963180 A	30-09-1996
			NZ 278678 A	25-03-1998
			CA 2179382 A	03-08-1995
			CN 1139878 A	08-01-1997
			HU 74908 A	28-03-1997
			WO 9520380 A	03-08-1995
			PL 315552 A	12-11-1996
			US 5576014 A	19-11-1996
			ZA 9500702 A	12-12-1995
DE 4318577	A	08-12-1994	FR 2705895 A	09-12-1994
EP 676280	A	11-10-1995	DE 4412117 A	12-10-1995
			AU 689572 B	02-04-1998
			AU 2184395 A	21-12-1995
			DE 59504299 D	07-01-1999
			US 5643630 A	01-07-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le internationale No

PCT/FR 00/00495

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 22 janvier 1999 (1999-01-22) cité dans la demande le document en entier	1-12
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 8, ligne 14 - ligne 34 page 12; exemple 13	1-12
A	DE 43 18 577 A (MERCK PATENT GMBH) 8 décembre 1994 (1994-12-08) le document en entier	1-12
A	EP 0 676 280 A (WILHELM FETTE GMBH) 11 octobre 1995 (1995-10-11) page 2, colonne 1, ligne 1 - page 3, colonne 3, ligne 42	1-12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Donnée internationale No

PCT/FR 00/00495

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2766089 A	22-01-1999	AU 708197 B	29-07-1999
		AU 4930197 A	04-02-1999
		AU 8865998 A	16-02-1999
		EP 0896818 A	17-02-1999
		WO 9904763 A	04-02-1999
		JP 11035450 A	09-02-1999
EP 745382 A	04-12-1996	AU 699715 B	10-12-1998
		AU 1467195 A	15-08-1995
		FI 963022 A	31-07-1996
		NO 963180 A	30-09-1996
		NZ 278678 A	25-03-1998
		CA 2179382 A	03-08-1995
		CN 1139878 A	08-01-1997
		HU 74908 A	28-03-1997
		WO 9520380 A	03-08-1995
		PL 315552 A	12-11-1996
		US 5576014 A	19-11-1996
		ZA 9500702 A	12-12-1995
DE 4318577 A	08-12-1994	FR 2705895 A	09-12-1994
EP 676280 A	11-10-1995	DE 4412117 A	12-10-1995
		AU 689572 B	02-04-1998
		AU 2184395 A	21-12-1995
		DE 59504299 D	07-01-1999
		US 5643630 A	01-07-1997